

Dokonano krótkiego przeglądu niektórych kierunków badań nad metodami zaliczanymi do tzw. terapii celowanej, stosowanymi w badaniach klinicznych nad leczeniem raka nerki.

Do najciekawszych punktów uchwytu terapii celowanej należą czynniki wpływające na proces angiogenezy. Krytyczna rola *VEGF* (*vascular endothelial growth factor*) przejawia się jego nadekspresją w wielu nowotworach, a także jego udziałem w wielu zjawiskach o kluczowym znaczeniu dla rozwoju nowotworu. Istnieje szereg teoretycznych możliwości *supresji VEGF*. Do inhibitorów kinazy tyrozynowej należy PTK-878, hamujący enzym znanych receptorów dla *VEGF* oraz SU 11248, o działaniu antyangiogennym, ale też bezpośrednio przeciwnowotworowym. Wyniki badania II fazy, skłoniły do zainicjowania prowadzonego obecnie badania III fazy. Preparat o wielotorowym działaniu, BAY 43-9006, dostarczył szczególnie interesujących danych od chorych z rakiem nerki. Obecnie prowadzone jest badanie fazy III, u chorych z progresją po immunoterapii. Preparatem naturalnego pochodzenia jest Neovastat (AE-941), o wielopunktowym mechanizmie działania. Uzyskano zachęcające wyniki badania II fazy, jednak nie opublikowano wyników badania fazy III. Bevacizumab – przeciwciało monoklonalne przeciw *VEGFR* – w badaniu II fazy u chorych z rakiem jasnokomórkowym nerki pozwolił na wydłużenie czasu do progresji przerzutowego raka nerki. Zdolny do zablokowania *mTOR* (*Mammalian target of rapamycin*), co prowadzi do uniemożliwienia komórce przejścia z fazy G1 do S jest CCI 779 – estr rapamycyny, makrolidu o właściwościach m.in. przeciwnowotworowych. W trakcie badań jest bortezomib – inhibitor proteasomu, lek zarejestrowany w leczeniu szpiczaka. Odnotować należy też inne podejścia terapeutyczne, takie jak terapia genowa. Badania zmierzające do poprawy wyników leczenia raka nerki są więc wielotorowe.

Słowa kluczowe: rak nerki, terapia celowana, angiogeneza, *mTOR*, proteasom.

Kierunki badań nad zastosowaniem terapii celowanej w raku nerki

Current investigations on targeted therapy in renal cancer

Krzysztof Leśniewski-Kmak

Ośrodek Onkologii, Szpital Morski w Gdyni

Wstęp

Niski odsetek odpowiedzi na leczenie cytostatykami, nieprzekraczający kilku procent [1], skłania do poszukiwań nowych kierunków leczenia raka nerki. Nadziej budzą leki, których wysoce wybiórczy mechanizm działania pozwala na zakwalifikowanie ich do metod tzw. terapii celowanej. Poniżej dokonano krótkiego przeglądu niektórych z nich.

Angiogeneza

Do najciekawszych punktów uchwytu terapii celowanej należą czynniki wpływające na proces angiogenezy. Krytyczna rola *VEGF* (*vascular endothelial growth factor*), działającego poprzez receptor komórkowy (*VEGFR*), przejawia się jego nadekspresją w wielu nowotworach, powstawaniem nieprawidłowych naczyń pod wpływem stymulacji angiogenezy w obrębie guza, jego wpływem na żywotność naczyń, a także *supresją* odpowiedzi immunologicznej przeciw guzowi, poprzez hamujący wpływ na rozwój komórek dendrytycznych i powstawanie limfocytów B oraz zmianę morfologii naczyń w przypadku hamowania tego czynnika. *VEGF* wpływa też na ekspresję *Bcl-2*, hamując tą drogą apoptozę [2–5]. *VEGF* jest tym bardziej zachęcającym celem leczenia, że jego rola w prawidłowych tkankach jest bardzo ograniczona.

Istnieje wiele teoretycznych możliwości przeciwdziałania sprzyjającemu rozwojowi nowotworu działania *VEGF*. Należą do nich: podawanie roztworu białek odpowiadających receptorowi, którego ligandem jest *VEGF* (*VEGFR*) w celu związania czynnika, podawanie przeciwciał przeciw receptorowi, stosowanie małych cząsteczek, będących inhibitorami kinazy tyrozynowej receptora *VEGF*, a także rybozomy (angiozomy). Te ostatnie cząsteczki, niezwykle interesujące również z ewolucyjnego punktu widzenia, są enzymami zbudowanymi z kwasu rybonukleinowego, oddziaływującymi z komórkową częścią receptora.

Do małych cząsteczek, będących inhibitorami kinazy tyrozynowej, których zastosowanie rozważane jest w raku nerki, należy PTK-878, hamujący kinazę tyrozynową wszystkich znanych receptorów dla *VEGF*, który przeszedł pomyślnie badania fazy I i II [6].

Innym tego rodzaju preparatem jest podawany doustnie SU 11248, nie tylko o działaniu antyangiogennym, ale również bezpośrednio przeciwnowotworowym. Jego celem jest *VEGFR*, ale również *Kit* i *Flt-3* – gen kodujący kinazę tyrozynową, a także receptor dla płytkowego czynnika wzrostu – *Platelet Derived Growth Factor Receptor* (*PDGFR*) [7–10]. Dostępne są wyniki badania II fazy z zastosowaniem SU 11248 w leczeniu raka nerki, do którego włączono 63 chorych [11]. U 15 pacjentów (24 proc.) stwierdzono częściową odpowiedź, a u 29 (46 proc.) stabilizację, przy akceptowalnej toksyczności. W trakcie jest badanie III fazy [12].

Kolejną substancją, będącą przedmiotem zainteresowania, jest BAY 43-9006 [13]. Jest to również preparat doustny, o wielu punktach uchwytu, m.in. *VEGFR*, *Flt-3*, *PDGFR*, *p38* i – obok innych kinaz – *c-kit*. Dane z badania klinicznego II

The review of targeted therapy in renal cancer was undertaken. Inhibition of vascular endothelial growth factor (VEGF) is one of the most interesting mechanisms of action. PTK-878 and SU-878 – antiangiogenic potency, but also with directly antitumor activity molecule are tyrosine kinase inhibitors. Phase III trial with SU-11248 in advanced disease is ongoing. BAY-43-9006 is a multitargeted agent with antiangiogenic activity. Phase III trial with subject with progression after immunotherapy is conducting. Neovastat, a multifunctional antiangiogenic agent, has been shown to inhibit the angiogenic process, and hopeful data from phase II trial. Data from phase III are not available. Bevacizumab is an anti-VEGF antibody, which was tested in phase II trial with patients with metastatic RCC. There was 10% response rate and prolongation of time to tumor progression in arm with higher dose of bevacizumab. The mammalian target of rapamycin (mTOR) is a serine/threonine kinase that has been increasingly recognized as key to the regulation of cell growth and proliferation. CCI-779 is an ester of rapamycin and inhibitor of mTOR, currently in Phase II trial with advanced renal cancer patients.

Proteasome, is responsible for the majority of protein turnover through the ubiquitin-proteasome pathway. Bortezomib is designed to target the proteasome and data from phase II trial in renal cancer were published recently. Another mechanisms of action under investigations are genomic therapy and antibody against specific superficial antigens.

Patients with kidney cancer need approvals of new drug, but it has to be based on data from well designed clinical trials.

Key words: renal cancer, targeted therapy, angiogenesis, mTOR, proteasome.

fazy są szczególnie interesujące u chorych z rakiem nerki. Dane od pierwszych 41 chorych wskazują na stabilizację (definiowaną jako zmniejszenie lub powiększenie guza o nie więcej niż 25 proc.) u 30 proc. badanych oraz odpowiedź (definiowaną jako zmniejszenie rozmiarów nowotworu o ponad 25 proc.) u 40 proc. Spodziewana jest przy tym długotrwałość stabilizacji choroby. Obecnie prowadzone jest badanie fazy III, u chorych z progresją po 6 mies. immunoterapii.

Preparatem pochodzenia naturalnego jest Neovastat (AE-941), otrzymywany z chrząstki jednego z gatunków małych rekinów. Stosowany doustnie, jest inhibitorem metaloproteinaz, a także aktywatorem kaspaz, wpływając w ten sposób na apoptozę komórek endotelium. Hamuje też procesy zachodzące z udziałem VEGF oraz indukuje tkankowy aktywator plazminogenu, wpływając na akumulację angiostatyn – endogennych inhibitorów angiogenezy [14]. W badaniu II fazy, w którym znalazło się m.in. 22 chorych z rakiem nerki, podawano dwie dawki preparatu (60 i 240 ml/dzień), uzyskując medianę przeżyć: 16,3 i 7,1 mies. ($p=0,01$), przy dobrej tolerancji leczenia [15]. Nie opublikowano do tej pory wyników badania III fazy.

Interesującym, badaniem w nowotworach różnych umiejscowień preparatem jest bevacizumab – rekombinowane, humanizowane przeciwciało monoklonalne przeciw VEGFR. W randomizowanym, podwójnie ślepy, trójramiennym badaniu II fazy u chorych z rakiem jasnokomórkowym nerki, podawano co 2 tyg. placebo lub lek w dwóch dawkach, w zależności od ramienia badania [16]. Punktami końcowymi podlegającymi ocenie były czas do progresji i odsetek odpowiedzi. Do badania włączono 116 osób, uzyskując statystycznie wydłużenie czasu do progresji w grupie z bevacizumabem w wyższej dawce, w porównaniu z placebo (współczynnik ryzyka 2,55; $p<0,001$). Dla grupy otrzymującej niższą dawkę różnica była na granicy statystycznej (współczynnik ryzyka 1,26; $p=0,053$). Prawdopodobieństwo przeżycia 3 mies. bez progresji wyniosło dla grup z wyższą dawką 64 proc., niższą dawką 39 proc. i placebo 20 proc. Nie stwierdzono różnicy w przeżyciach całkowitych ($p>0,2$ dla wszystkich ramion).

Do prób działania antyangiogenego zaliczyć można też stosowanie cząsteczki obniżającej poziom miedzi [17].

Mammalian target of rapamycin (mTOR)

mTOR jest kinazą serynową/treoninową, pośrednio i bezpośrednio zaangażowaną m.in. w regulację inicjacji translacji, syntezę tRNA, biogenezę rybosomów i inne kluczowe role, włączając w to degradację białek i funkcje związane z transkrypcją. Zablockowanie mTOR prowadzi do uniemożliwienia komórce przejścia z fazy G1 do S. Zdolna do tego cząsteczka, CCI 779, jest estrem rapamycyny, naturalnym antybiotykiem makrolidowym, o właściwościach przeciwgrzybiczych, immunosupresyjnych i przeciwnowotworowych [18]. W badaniu II fazy lek podawano doustnie, w zależności od wyniku losowania w trzech różnych dawkach [19]. Obiektywne odpowiedzi uzyskano u 7 proc. chorych (u 1 całkowitą remisję, a u dalszych 7 częściową). Minimalna odpowiedź wystąpiła u 26 proc. badanych. Do objawów niepożądaných, które wystąpiły w 3. i 4. stopniu należały hiperglikemia, niedobór potasu, niedokrwistość oraz wzrost stężenia trójglicerydów. Dawka leku nie miała wpływu na jego skuteczność i toksyczność.

Proteasom

Proteasom 26S jest dużym kompleksem białkowym należącym do proteaz, degradującym białka przy współudziale ubikwityny do małych peptydów [20]. Jego hamowanie zapobiega zaplanowanej proteolizie, wywołując w komórce nowotworowej zmiany, prowadzące do jej śmierci. W celu wykorzystania tego mechanizmu zsyntetyzowano bortezomib – inhibitor proteasomu. Lek zarejestrowany jest w leczeniu szpiczaka, opublikowano też wyniki badania II fazy u chorych z rakiem nerki [21]. Do badania włączono 37 chorych (ostatnich

12 spośród nich miało obniżoną z powodu toksyczności dawkę). Po dożylnym podawaniu, 4 chorych uzyskało częściową odpowiedź, a 14 stabilizację. U 10 chorych rozwinęła się neuropatia czuciowa, w tym u jednego 3. stopnia.

Inne

Do innych wybiórczych celów badanych metod terapii należy antygen występujący na powierzchni 95 proc. komórek raka nerki. cG250 jest chimerycznym, monoklonalnym przeciwciałem klasy IgG1 przeciw temu antygenowi. W badaniu II fazy podawano je 36 chorym z przerzutowym rakiem nerki, po wcześniejszej resekcji nerki. Leczenie wykazało aktywność przeciwnowotworową przy bardzo dobrym profilu bezpieczeństwa [22].

Wymienić można też terapię genową z użyciem wektora wirusowego [23] oraz analog rebbekamycyny – antybiotyk o właściwościach przeciwnowotworowych [24].

Podsumowanie

Badania zmierzające do poprawy wyników leczenia raka nerki – nowotworu uchodzącego za oporny na leczenie farmakologiczne – są wielotorowe. Podział kierunków badań jest sztuczny, ponieważ wiele preparatów wykazuje działanie ukierunkowane na więcej niż jeden punkt uchwytu. Należy życzyć chorym szybkich, opartych na solidnych podstawach pochodzących z dobrze zaprojektowanych badań klinicznych, rejestracji nowych preparatów skutecznych w leczeniu raka nerki.

Piśmiennictwo

- de Vita VT, Hellman S, Rosenberg S. Cancer. Principles & Practice of Oncology, wyd. 7. Lippincot, Williams & Wilkins, Philadelphia 2005.
- Ferrara N, Davis-Smyth T. The biology of vascular endothelial growth factor. *Endocr Rev* 1997; 18: 4–25.
- Gabrilovich DI, Ishida T, Nadaf S, Ohm JE, Carbone DP. Antibodies to vascular endothelial growth factor enhance the efficacy of cancer immunotherapy by improving endogenous dendritic cell function. *Clin Cancer Res* 1999; 5: 2963–70.
- Bergers G, Benjamin LE. Tumorigenesis and the angiogenic switch. *Nat Rev Cancer* 2003; 3: 401–10.
- Pidgeon GP, Barr MP, Harmey JH, Foley DA, Bouchier-Hayes DJ. Vascular endothelial growth factor (VEGF) upregulates BCL-2 and inhibits apoptosis in human and murine mammary adenocarcinoma cells. *Br J Cancer* 2001; 85: 273–8.
- Hess-Stumpp H, Haberey M, Thierauch KH. PTK 787/ZK 222584, a Tyrosine Kinase Inhibitor of all Known VEGF Receptors, Represses Tumor Growth with High Efficacy. *Chembiochem* 2005; 4: 6 (3): 550–7.
- O'Farrell AM, Abrams TJ, Yuen HA, et al. SU11248 is a novel FLT3 tyrosine kinase inhibitor with potent activity in vitro and in vivo. *Blood* 2003; 101 (9): 3597–605.
- Abrams TJ, Lee LB, Murray LJ, Pryer NK, Cherrington JM. SU11248 inhibits KIT and platelet-derived growth factor receptor beta in preclinical models of human small cell lung cancer. *Mol Cancer Ther* 2003; 2 (5): 471–8.
- Mendel DB, Laird AD, Xin X, Louie SG, et al. In vivo antitumor activity of SU11248, a novel tyrosine kinase inhibitor targeting vascular endothelial growth factor and platelet-derived growth factor receptors: determination of a pharmacokinetic/pharmacodynamic relationship. *Clin Cancer Res* 2003; 9 (1): 327–37.
- Abrams TJ, Murray LJ, Pesenti E, et al. Preclinical evaluation of the tyrosine kinase inhibitor SU11248 as a single agent and in combination with "standard of care" therapeutic agents for the treatment of breast cancer. *Mol Cancer Ther* 2003; 2 (10): 1011–21.
- Mozer RJ, Rini BI, Michelson MD, et al. SU11248, a novel tyrosine kinase inhibitor, shows antitumor activity in second-line therapy for patients with metastatic renal cell carcinoma: Results of a phase 2 trial. *J Clin Oncol* 2004; ASCO An Meet Proc: 22 (14S): abst. 4500.
- Pfizer Inc third-quarter 2003 performance report. Pfizer Inc PRESS RELEASE 2003.
- Ahmad T, Eisen T. Kinase inhibition with BAY 43-9006 in renal cell carcinoma. *Clin Cancer Res* 2004; 10 (18 Pt 2): 6388S–92S.
- Boivin D, Gendron S, Beaulieu E, Gingras D, Beliveau R. The antiangiogenic agent Neovastat (AE-941) induces endothelial cell apoptosis. *Mol Cancer Ther* 2002; 1 (10): 795–802.
- Batist G, Patenaude F, Champagne P, Croteau D, Levinton C, Hariton C, Escudier B, Dupont E. Neovastat (AE-941) in refractory renal cell carcinoma patients: report of a phase II trial with two dose levels. *Ann Oncol* 2002; 13 (8): 1259–63.
- Yang JC, Haworth L, Sherry RM, Hwu P, Schwartzentruber DJ, Topalian SL, Steinberg SM, Chen HX, Rosenberg SA. A randomized trial of bevacizumab, an anti-vascular endothelial growth factor antibody, for metastatic renal cancer. *N Engl J Med* 2003; 349 (5): 427–34.
- Redman BG, Esper P, Pan Q, Dunn RL, Hussain HK, Chenevert T, Brewer GJ, Merajver SD. Phase II trial of tetrathiomolybdate in patients with advanced kidney cancer. *Clin Cancer Res* 2003; 9 (5): 1 666–72.
- Peralba JM, deGraffenried L, Friedrichs W, Fulcher L, Grünwald V, Weiss G, Hidalgo M. Pharmacodynamic Evaluation of CCI-779, an Inhibitor of mTOR, in Cancer Patients. *Clin Cancer Res* 2003; 9 (8): 2887–92.
- Atkins MB, Hidalgo M, Stadler WM. Randomized phase II study of multiple dose levels of CCI-779, a novel mammalian target of rapamycin kinase inhibitor, in patients with advanced refractory renal cell carcinoma. *Clin Oncol* 2004; 22 (5): 909–18.
- Ciechanover A. The ubiquitin proteolytic system and pathogenesis of human diseases: a novel platform for mechanism-based drug targeting. *Biochem Soc Trans* 2003; 31: 474–81.
- Kondagunta GV, Drucker B, Schwartz L, Bacik J, Marion S, Russo P, Mazumdar M, Motzer RJ. Phase II trial of bortezomib for patients with advanced renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 2004; 22 (18): 3720–5.
- Varga Z, de Mulder P, Kruit W, et al. A prospective open-label single-arm phase II study of chimeric monoclonal antibody cG250 in advanced renal cell carcinoma patients. *Folia Biol (Praha)* 2003; 49 (2): 74–7.
- Moiseenko VM, Danilov AQ, Baldueva IA, et al. Phase I-II trial of gene therapy with tag-7 modified autologous tumor cells in patients with metastatic solid tumors. *Vopr Onkol* 2004; 50 (3): 293–303.
- Hussain M, Vaishampayan U, Heilbrun LK, Jain V, LoRusso PM, Ivy PI, Flaherty L. A phase II study of rebeccamycin analog (NSC-655649) in metastatic renal cell cancer. *Invest New Drugs* 2003; 21 (4): 465–71.

Adres do korespondencji

dr n. med. Krzysztof Leśniewski-Kmak
 Ośrodek Onkologii
 Szpital Morski
 ul. Powstania Styczniowego 1
 81-519 Gdynia
 tel./faks +48 58 699 81 64
 e-mail: klkmak@szpital-morski.pl